

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年10 月17 日 (17.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/081472 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 473/40  
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03325  
(22) 国際出願日: 2002 年4 月3 日 (03.04.2002)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願2001-107004 2001 年4 月5 日 (05.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住化ファインケム株式会社 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島三丁目1 番2 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 正井 成一 (MA-SAI, Naruhito) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島三丁目1 番2 1 号 住化ファインケム株式会社内 Osaka (JP). 林 健人 (HAYASHI, Taketo) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島三丁目1 番2 1 号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP). 熊澤 洋治 (KUMAZAWA, Yoji) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島三

丁目1 番2 1 号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP). 西川 淳一 (NISHIKAWA, Junichi) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島三丁目1 番2 1 号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP). パータイシュトバン (BARTA, István) [HU/HU]; H-2071、パティ、エスツストリート10 Paty (HU). 川上 武彦 (KAWAKAMI, Takehiko) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島三丁目1 番2 1 号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 細田 芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒540-6591 大阪府 大阪市 中央区大手前一丁目7 番3 1 号 OMMビル5 階 私書箱2 6 号 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

/続葉有/

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 2,6-DIHALOGENOPURINE

(54) 発明の名称: 2, 6-ジハロゲノプリンの製法

(57) Abstract: A process for easily and efficiently producing a 2,6-dihaloxyenopurine from an inexpensive starting material. The process is characterized by causing a diazotizing agent and a halogen source to act on a 2-amino-6-halogenopurine having a protective group in the 7- or 9-position. Also provided is a process for producing a 9-acyl-2-amino-6-halogenopurine, characterized by causing an acylating agent to act on a 2-amino-6-halogenopurine in the presence of a base.

(57) 要約:

安価な出発物質を用いて、簡便に2, 6-ジハロゲノプリンを効率よく製造する方法を提供すること。7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させることを特徴とする2, 6-ジハロゲノプリンの製法、ならびに塩基の存在下、2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、アシル化剤を作用させることを特徴とする9-アシル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンの製法。

BEST AVAILABLE COPY

WO 02/081472 A1



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## 2, 6-ジハロゲノプリンの製法

## 技術分野

本発明は、2, 6-ジハロゲノプリンの製法に関する。さらに詳しくは、例えば、医薬品として有用なヌクレオシド類似体などの原料として有用な2, 6-ジハロゲノプリンの製法に関する。

## 背景技術

2, 6-ジハロゲノプリンの製法としては、例えば、(A) キサンチンをピロホスホリルクロリドで塩素化する方法〔J. Am. Chem. Soc. 78, 3508-10 (1956)〕、(B) ヒポキサンチンまたは6-クロロプリンのN-オキサイドをオキシ塩化リンで塩素化する方法（特公昭45-11508号公報、米国特許第3, 314, 938号明細書）、(C) バルビツール酸誘導体を出発物質とし、4工程を経て製造する方法〔J. Org. Chem. 19, 930 (1954)、J. Am. Chem. Soc. 80, 404-8(1958)〕、(D) 2, 4-ジクロロ-5, 6-ジアミノピリジンを環化して製造する方法（米国特許第2, 844, 576号明細書）などが知られている。

しかしながら、前記(A)の方法には、ハロゲン化剤としてのピロホスホリルクロリドを、オキシ塩化リンから煩雑な方法で調製する必要があり、また165℃という高い反応温度を要し、さらに反応の際には耐食性の反応容器を必要とするのみならず、反応には約19時間という長時間を要するという欠点がある。

また、前記(A)～(D)の方法には、いずれも、工程が長く、煩雑な操作を必要とするという欠点がある。

## 発明の開示

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、安価な出発物質を用いて、簡便に2, 6-ジハロゲノプリンを効率よく製造しうる方法を提供することを目的とする。

本発明は、

(1) 7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させることを特徴とする2, 6-ジハロゲノプリンの製法、ならびに

(2) 塩基の存在下、2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、アシル化剤を作用させることを特徴とする9-アシル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンの製法に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明によれば、7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させることにより、2, 6-ジハロゲノプリンが得られる。

7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンは、2-アミノ-6-ハロゲノプリンを出発物質として用い、2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位に保護基を導入することによって得ることができる。2-アミノ-6-ハロゲノプリンは、工業的に製造されており、容易に入手しうるものである。

7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンの保護基としては、アシル基、カルバモイル基などが挙げられ、これらのなかでは、アシル基が好ましい。

アシル基の具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ベンゾイル基などの炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基などが挙げられる。また、カルバモイル基の具体例としては、炭素数2～7の分

岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。前記置換基としては、例えば、フェニル基などが挙げられる。これらの保護基のなかでは、アセチル基が反応性および経済性を向上させる観点から好ましい。

2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位に保護基を導入する方法としては、例えば、塩基の存在下、2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、保護基を導入するための試薬を作用させる方法が挙げられる。

なお、保護基を導入するための試薬として酸無水物を用いる場合には、塩基を用いなくても、2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位に保護基を導入することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基や、炭酸塩、炭酸水素塩などの無機塩基などが挙げられる。これらのなかでは、トリエチルアミンが反応性を向上させる観点から好ましい。

塩基の量は、通常、2-アミノ-6-ハロゲノプリン1モルに対して、1～3モル、好ましくは1.5～2モルであることが反応性および経済性を向上させる観点から望ましい。

保護基を導入するための試薬としては、例えば、無水酢酸、アセチルハライド、無水プロピオン酸、プロピオニルハライド、無水ブタン酸、ブタノイルハライドなどの炭素数2～7のアシル化剤、ジ-*n*-ブチルジカーボネート、ハロゲン化-*n*-ブチルカーボネートなどの炭素数2～7のカルバモイル化剤などが挙げられる。これらのなかでは、アシル化剤が好ましく、無水酢酸およびアセチルハライドがより好ましく、無水酢酸がさらに好ましい。

保護基を導入するための試薬の量は、通常、2-アミノ-6-ハロゲノプリン1モルに対して、1～3モル、好ましくは1.1～2モルであることが望ましい。

2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位への保護基の導入は、例えば、所定量の2-アミノ-6-ハロゲノプリン、塩基および保護基を導入するた

めの試薬を混合し、これを攪拌下、加熱することによって行なうことができる。反応温度は、通常、1～100℃程度であればよい。また、反応時間は、2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位に保護基が導入されるまでであればよい。通常、反応時間は、1～数時間程度である。2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位に保護基が導入されたことは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって容易に確認することができる。

反応終了後、得られた反応液の温度を10～30℃に調整し、有機溶媒を添加して希釈することが好ましい。有機溶媒としては、例えば、炭化水素系、アルコール系、エステル系またはエーテル系の有機溶媒などが挙げられる。有機溶媒の量は、特に限定がないが、通常、保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリン100重量部に対して100～500重量部程度であればよい。

得られた反応液には、7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンが含まれており、この7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンは、濾過により回収することができる。回収した7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンは、必要により、精製をしてもよい。

かくして7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンを得ることができる。

なお、2-アミノ-6-ハロゲノプリンを、N, N-ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒中で、無水酢酸の存在下でアセチル化させた場合には、生成した7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンを反応溶液から単離することなく、これに亜硝酸イソアミルなどのジアゾ化剤および塩化チオニルと塩化リチウムなどのハロゲン源を作用させることにより、2, 6-ジハロゲノプリンを得ることができる。

7位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンの代表例としては、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する7-アシル

ー2ーアミノー6ークロロプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する7ーカルバモイルー2ーアミノー6ークロロプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する7ーアシルー2ーアミノー6ープロモプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する7ーカルバモイルー2ーアミノー6ープロモプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する7ーアシルー2ーアミノー6ーヨードプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する7ーカルバモイルー2ーアミノー6ーヨードプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する7ーアシルー2ーアミノー6ーフルオロプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する7ーカルバモイルー2ーアミノー6ーフルオロプリンなどが挙げられる。

9位に保護基を有する2ーアミノー6ーハロゲノプリンの代表例としては、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する9ーアシルー2ーアミノー6ークロロプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する9ーカルバモイルー2ーアミノー6ークロロプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する9ーアシルー2ーアミノー6ープロモプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する9ーカルバモイルー2ーアミノー6ープロモプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する9ーアシルー2ーアミノー6ーヨードプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する9ーカルバモイルー2ーアミノー6ーヨードプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいアシル基を有する9ーアシルー2ーアミノー6ーフルオロプリン、炭素数2～7の分岐または置換基を有していてもよいカルバモイル基を有する9ーカルバモイルー2ーアミノー6ーフルオロプリンなどが挙げられる。

7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンのなかでは、9-アシル-2-アミノ-6-クロロプリンが好ましく、9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリンがより好ましい。

次に、7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させることにより、2, 6-ジハロゲノプリンを得ることができる。

ジアゾ化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩、亜硝酸エステル、塩化ニトロシル、ニトロシル硫酸、一酸化窒素などが挙げられる。これらのなかでは、亜硝酸エステルが反応性および収率を向上させる観点から好ましい。

亜硝酸エステルとしては、亜硝酸イソアミル、亜硝酸イソブチル、亜硝酸エチル、亜硝酸プロピル、亜硝酸イソプロピル、亜硝酸ブチル、亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸アミルなどが挙げられる。

亜硝酸エステルのなかでは、反応性を向上させ、副生物の生成を抑制する観点から、亜硝酸イソアミル、亜硝酸イソブチルおよび亜硝酸tert-ブチルが好ましく、亜硝酸イソアミルがより好ましい。

ジアゾ化剤の量は、反応性および経済性を向上させる観点から、7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリン1モルあたり、1～3モル、好ましくは1.1～2モルであることが望ましい。

ハロゲン源としては、金属ハロゲン化物および非金属ハロゲン化物が挙げられ、これらは、それぞれ単独でまたは混合して用いることができる。

金属ハロゲン化物としては、例えば、金属塩化物、金属臭化物などが挙げられる。

金属塩化物としては、塩化リチウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、塩化ニッケル、塩化第一銅、塩化第二銅などが挙げられる。これらのなかでは、塩化リチウムが反応性および収率を向



上させる観点から好ましい。

金属臭化物としては、臭化リチウム、臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウム、臭化マグネシウム、臭化亜鉛、臭化ニッケル、臭化第一銅、臭化第二銅などが挙げられる。

非金属ハロゲン化物としては、クロロ化剤、ブロモ化剤、フッ素化合物などが挙げられる。

クロロ化剤としては、塩素、塩酸、塩化水素、塩化チオニル、塩化スルフリル、メシルクロリド、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、N-クロロスクシンイミドなどが挙げられる。これらのなかでは、塩化チオニルが反応性および収率を向上させる観点から好ましい。

ブロモ化剤としては、臭素、臭化水素酸、臭化水素、臭化チオニル、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、N-ブロモスクシンイミドなどが挙げられる。

フッ素化合物としては、三フッ化ホウ素錯体、フッ化水素などが挙げられる。三フッ化ホウ素錯体としては、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体などが挙げられる。

本発明においては、金属ハロゲン化物と非金属ハロゲン化物との組合せが反応性および収率を向上させる観点から好ましい。なかでも特に、金属ハロゲン化物として塩化リチウムを用い、非金属ハロゲン化物として塩化チオニルを用いることが、反応性および収率を向上させ、副生物の生成を抑制する観点から好ましい。

金属ハロゲン化物と非金属ハロゲン化物とを組合せて用いる場合、金属ハロゲン化物と非金属ハロゲン化物との比率（金属ハロゲン化物／非金属ハロゲン化物：モル比率）は、反応性、収率および経済性を向上させ、副生物の生成を抑制する観点から、1／1～10／1であることが好ましく、2／1～6／1であることがより好ましい。

また、本発明においては、前記金属ハロゲン化物と酸とを組合せて用いてもよい。この場合、酸として、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ギ酸、硫酸などを用いることが好ましい。

金属ハロゲン化物と酸とを組合せて用いる場合、金属ハロゲン化物と酸との比率（金属ハロゲン化物／酸：モル比率）は、反応性、収率および経済性を向上させ、副生物の生成を抑制する観点から、1／1～10／1であることが好ましく、2／1～6／1であることがより好ましい。

ハロゲン源の量は、反応性を向上させ、副生成物の生成を抑制し、経済性を高める観点から、7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリン1モルあたり、1～3モル、好ましくは1.0～1.5モルであることが望ましい。

7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させるに際して、反応溶媒を用いることができる。

反応溶媒として、有機溶媒を好適に使用することができる。

有機溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 2-ジメトキシエタン等の極性溶媒、酢酸、プロピオン酸、ギ酸等の有機酸等が挙げられる。これらのなかでは、反応性および収率を向上させ、副生物の生成を抑制する観点から、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランが好ましく、N, N-ジメチルアセトアミドがより好ましい。

反応溶媒の量は、特に限定がないが、通常、7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリン100重量部に対して100～2000重量部、好ましくは500～1000重量部であることが望ましい。

かくして、反応溶媒に金属ハロゲン化物および7位または9位に保護基を有す

る 2-アミノ-6-ハロゲノブリンを添加することにより、7 位または 9 位に保護基を有する 2-アミノ-6-ハロゲノブリンの懸濁液が得られる。

ハロゲン源としてハロゲン化剤を用いる場合には、得られた 7 位または 9 位に保護基を有する 2-アミノ-6-ハロゲノブリンの懸濁液に、ハロゲン化剤およびジアゾ化剤を添加する。そのときの懸濁液の液温は、ハロゲン源およびジアゾ化剤の種類などによって異なるので一概には決定することができないが、反応性を向上させ、副生成物の生成を抑制する観点から、 $-10 \sim 80^{\circ}\text{C}$  程度であることが好ましい。

かくして得られた反応溶液には、生成した 7 位または 9 位に保護基を有する 2, 6-ジハロゲノブリンが含まれている。

2, 6-ジハロゲノブリンの保護基の脱離は、反応溶液に水を加えることによって行なうことができる。保護基の脱離は弱酸性、例えば、pH が 3～7 で進行し、反応溶液が強酸性である場合には、炭酸水素塩、炭酸塩などの無機塩基や、トリエチルアミンなどの有機塩基を添加することにより、その pH を 3～7 に調整してもよい。

得られた反応溶液に常法により後処理を施すことにより、生成した 2, 6-ジハロゲノブリンを回収することができる。

例えば、反応溶液から、アセトニトリル、酢酸エチル、メチルイソブチルケトンなどを用いて、生成した 2, 6-ジハロゲノブリンを抽出した後、抽出液を濃縮し、生成した 2, 6-ジハロゲノブリンを結晶として回収することができる。あるいは、抽出液に、例えば、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基性水溶液を加え、2, 6-ジハロゲノブリンを抽出した後、塩酸などの酸を加え、水溶液を中和し、析出した 2, 6-ジハロゲノブリンの結晶を濾過して回収することができる。その後、常法により、2, 6-ジハロゲノブリンを精製し、乾燥してもよい。

かくして、本発明によれば、安価な 2-アミノ-6-ハロゲノブリンを出発物

質とする7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲンプリンを用いることにより、目的化合物である2, 6-ジハロゲンプリンを簡便にかつ効率よく製造することができる。

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

#### 実施例1〔9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリンの製造〕

無水酢酸204.2g (2.00mol)、トリエチルアミン202.4g (2.00mol) および2-アミノ-6-クロロプリン169.6g (1.00mol) の混合物を80℃で1時間攪拌した。得られた懸濁液を25℃に冷却した後、トルエン400mLで希釈し、濾過した。得られた結晶をイソプロパノール300mLに懸濁し、再度濾過した。得られた結晶を60℃、減圧下で乾燥し、9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリンの白色粉末211.8gを得た(収率100%)。

〔得られた9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリンの物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.83(s, 3H), 7.26(br. s, 2H), 8.55(s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 24.6, 124.0, 139.7, 150.1, 152.9, 160.1, 167.7

#### 実施例2〔2, 6-ジクロロプリンの製造〕

塩化リチウム16.0g (0.377mol) をN, N-ジメチルアセトアミド160.0gに溶解した後、30℃に冷却し、9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリン20.0g (0.095mol) を加えた。この懸濁液に、塩化チオニル11.8g (0.099mol) および亜硝酸イソアミル16.6g (0.14mol) を10℃以下で、1時間かけて併注した。併注後、室温にて3

時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム 16.0 g および水 160 g を加えた。高速液体クロマトグラフィーによって反応溶液を分析した結果、2, 6-ジクロロプリンが 15.0 g 含まれていた。反応収率は 84.0 % であった。

反応溶液を酢酸エチル 150 mL で 5 回抽出し、抽出液を合わせた後、4 N-水酸化ナトリウム水溶液 30 g により 2 回、2 N-水酸化ナトリウム水溶液 30 g により 1 回再度抽出した。得られたアルカリ抽出液を合わせた後、35 % 塩酸で pH を 5 に調整し、酸析した。濾過後、得られた結晶を 60 °C、減圧下で乾燥し、2, 6-ジクロロプリンの淡黄色粉末 12.6 g を得た (収率 70.5 %)

。

〔得られた 2, 6-ジクロロプリンの物性値〕

融点: 188-190 °C (文献値: 188-190 °C)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.74 (s, 1H), 14.15 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 128.3, 147.2, 150.6, 155.9

### 実施例 3

実施例 2 において、亜硝酸イソアミル 16.6 g (0.14 mol) の代わりに亜硝酸イソブチル 14.4 g (0.14 mol) を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行った。

反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 79.6 % であった。

### 実施例 4

実施例 2 において、亜硝酸イソアミル 16.6 g (0.14 mol) の代わりに亜硝酸tert-ブチル 14.4 g (0.14 mol) を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行った。

反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 70.1%であった。

#### 実施例 5

実施例 2 において、塩化チオニル 11.8 g (0.099 mol) の代わりに塩化スルフリル 13.4 g (0.099 mol) を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行った。

反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 73.7%であった。

#### 実施例 6

実施例 2 において、塩化チオニル 11.8 g (0.099 mol) の代わりにオキシ塩化リン 15.2 g (0.099 mol) を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行った。

反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 65.2%であった。

#### 実施例 7

実施例 2 において、N, N-ジメチルアセトアミド 160.0 g の代わりに、N, N-ジメチルホルムアミド 160.0 g を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行った。

反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 68.3%であった。

#### 実施例 8

実施例 2 において、N, N-ジメチルアセトアミド 160.0 g の代わりに、

テトラヒドロフラン160.0gを用い、反応溶液の分析までの操作を実施例2と同様にして行った。

反応溶液を分析した結果、得られた2,6-ジクロロプリンの反応収率は56.0%であった。

#### 実施例9

N,N-ジメチルアセトアミド100mLに塩化リチウム10.0g(0.236mol)、2-アミノ-6-クロロプリン10.0g(0.059mol)および無水酢酸7.2g(0.071mol)を加えて攪拌した。得られた懸濁液を45~50℃に昇温し、45分間攪拌し、得られた反応溶液を10℃以下に冷却し、塩化チオニル7.4g(0.062mol)および亜硝酸イソアミル10.4g(0.089mol)を1時間かけて併注した。併注後、15℃以下で17時間攪拌した。

反応溶液を分析した結果、得られた2,6-ジクロロプリンの反応収率は76.6%であった。

#### 実施例10

9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリン1.00g(4.72mmol)および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体1.00g(7.02mmol)をテトラヒドロフラン25mLと混合した。得られた混合物を45~50℃に加熱し、亜硝酸イソアミル1.10g(9.39mmol)を滴下した。滴下終了後、その溶液をさらに1時間攪拌した。その後、その溶液に水50mLを加え、メチルイソブチルケトン(50mL×3)で抽出した。有機溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-フルオロ-6-クロロプリン0.39g(2.26mmol)を得た(収率48%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 8.69 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) 128.0, 147.4, 148.4, 155.0, 157.1

MS (EI)  $m/z$  174 ( $M^+$ , 35), 172 ( $M^+$ , 100), 137 (43)

### 実施例 1 1

実施例 1 0 において、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体の代わりに 1 2 % フッ化水素・1, 2-ジメトキシエタン溶液 6 mL を用い、反応温度を  $-10^\circ\text{C}$  に変更した以外は、実施例 1 0 と同様にして操作を行ない、2-フルオロ-6-クロロプリンを得た。

### 実施例 1 2

実施例 2 において、塩化チオニル 11.8 g (0.099 mol) の代わりにメタンスルホン酸 9.5 g (0.099 mol) を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行なった。反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 68.5 % であった。

### 実施例 1 3

実施例 2 において、塩化チオニル 11.8 g (0.099 mol) の代わりに硫酸 4.9 g (0.050 mol) を用い、反応溶液の分析までの操作を実施例 2 と同様にして行なった。反応溶液を分析した結果、得られた 2, 6-ジクロロプリンの反応収率は 71.6 % であった。

### 産業上の利用可能性

本発明の方法によれば、安価な出発物質を用いて、簡便に 2, 6-ジハロゲンプリンを効率よく製造することができる。得られた 2, 6-ジハロゲンプリン は、J. Org. Chem. 57, 3887-3894 (1992) に記載されているヌクレオシド誘導体の合成に好適に使用することができる。



## 請求の範囲

1. 7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させることを特徴とする2, 6-ジハロゲノプリンの製法。
2. 7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンが9-アシル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンである請求項1記載の製法。
3. 9-アシル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンが9-アセチル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンである請求項2記載の製法。
4. ジアゾ化剤が亜硝酸エステルである請求項1～3いずれか記載の製法。
5. 亜硝酸エステルが亜硝酸イソアミル、亜硝酸イソブチルまたは亜硝酸tert-ブチルである請求項4記載の製法。
6. ハロゲン源が金属ハロゲン化物と非金属ハロゲン化物との組合せである請求項1～5いずれか記載の製法。
7. 金属ハロゲン化物が塩化リチウムであり、非金属ハロゲン化物が塩化チオニルである請求項6記載の製法。
8. ハロゲン源が金属ハロゲン化物と酸との組合せである請求項1～5いずれか記載の製法。

9. 2-アミノ-6-ハロゲノプリンの7位または9位に保護基を導入し、得られた7位または9位に保護基を有する2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤およびハロゲン源を作用させる請求項1～8いずれか記載の製法。

10. 保護基がアシル基である請求項9記載の製法。

11. アシル基がアセチル基である請求項10記載の製法。

12. 塩基の存在下、2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、アシル化剤を作用させることを特徴とする9-アシル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンの製法。

13. 塩基がトリエチルアミンである請求項12記載の製法。

14. アシル化剤が無水酢酸である請求項12または13記載の製法。

15. ハロゲン源がフッ素化合物である請求項1～5いずれか記載の製法。

16. フッ素化合物が三フッ化ホウ素錯体である請求項15記載の製法。

17. 三フッ化ホウ素錯体が三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体である請求項16記載の製法。

18. フッ化化合物がフッ化水素である請求項15記載の製法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03325

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D473/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D473/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NATHANAEL S. GRAY, et al., Combinatorial Synthesis of 2, 9-Substituted Purines, Tetrahedron Letters, 1997, Vol.38, No.7, pages 1161 to 1164	1-11, 15-18
A	J. WARREN BEACH, et al., A Highly Stereoselective Synthesis of Anti-HIV 2', 3'-Dideoxy- and 2', 3'-Didehydro-2', 3'-dideoxynucleosides, J.Org.Chem., 1992, Vol.57, No.14, pages 3887 to 3894	1-11, 15-18
A	SUZANNE E. KEELING, et al., The Discovery and Synthesis of Highly Potent, A <sub>2a</sub> Receptor Agonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, Vol.10, pages 403 to 406	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
20 June, 2002 (20.06.02)Date of mailing of the international search report  
02 July, 2002 (02.07.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03325

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Kazunori NIIYA, et al., 2-(N'-Alkylidenehydrazino) adenosines: Potent and Selective Coronary Vasodilators, J.Med.Chem., 1992, Vol.35, No.24, pages 4557 to 4561	1-11
A	SEUNG B. HA, et al., New Base-Altered Adenosine Analogues: Synthesis and Affinity at Adenosine A <sub>1</sub> and A <sub>2A</sub> Receptors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol.7, No.24, pages 3085 to 3090	1-11
P,A	EP 1172365 A1 (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.), 16 January, 2002 (16.01.02), & US 2002/0004598 A1	1-11, 15-18
A	ELIZABETH DYER, et al., Acylations of Some 2-Amino-6-halo- and 2-Amino-6-alkylthiopurines, J.Med.Chem., 1968, Vol.11, No.6, pages 1232 to 1234	12-14
A	EP 138683 A2 (Merck & Co. Inc.), 24 April, 1985 (24.04.85), & JP 60-92286 A & US 4897479 A	12-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03325

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

- (I) The subject matters of claims 1-11 and 15-18 pertain to a process for producing a 2,6-dihalogenopurine, characterized by causing a diazotizing agent and a halogen source to act on a 2-amino-6-halogenopurine having a protective group in the 7- or 9-position.
- (II) The subject matters of claims 12-14 pertain to a process for producing a 9-acyl-2-amino-6-halogenopurine, characterized by causing an acylating agent to act on a 2-amino-6-halogenopurine in the presence of a base.

The process (I) and the process (II) are for producing different compounds, and differ from each other also in reaction.

The subject matters (I) and the subject matters (II) hence have no technical relationship involving one or more identical or corresponding special technical features. Therefore, they are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D473/40

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D473/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NATHANAEL S. GRAY, et al., Combinatorial Synthesis of 2,9-Substituted Purines, Tetrahedron Letters, 1997, Vol. 38, No. 7, p. 1161-1164	1-11, 15-18
A	J. WARREN BEACH, et al., A Highly Stereoselective Synthesis of Anti-HIV 2',3'-Dideoxy- and 2',3'-Didehydro-2',3'-dideoxynucleosides, J. Org. Chem., 1992, Vol. 57, No. 14, p. 3887-3894	1-11, 15-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.06.02

国際調査報告の発送日

02.07.02

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
中木 亜希



4 P 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SUZANNE E. KEELING, et al., The Discovery and Synthesis of Highly Potent, A <sub>2A</sub> Receptor Agonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, Vol. 10, p. 403-406	1-11
A	KAZUNORI NIIYA, et al., 2-(N'-Alkylidenehydrazino)adenosines : Potent and Selective Coronary Vasodilators, J. Med. Chem., 1992, Vol. 35, No. 24, p. 4557-4561	1-11
A	SEUNG B. HA, et al., NEW BASE-ALTERED ADENOSINE ANALOGUES: SYNTHESIS AND AFFINITY AT ADENOSINE A <sub>1</sub> AND A <sub>2A</sub> RECEPTORS, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, Vol. 7, No. 24, p. 3085-3090	1-11
P A	EP 1172365 A1 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) 2002.01.16 & US 2002/0004598 A1	1-11, 15-18
A	ELIZABETH DYER, et al., Acylations of Some 2-Amino-6-halo- and 2-Amino-6-alkylthiopurines, J. Med. Chem., 1968, Vol. 11, No. 6, p. 1232-1234	12-14
A	EP 138683 A2 (MERCK & CO. INC.) 1985.04.24 & JP 60-92286 A & US 4897479 A	12-14



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページを参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I I 欄の続き

(I) 請求の範囲 1-11, 15-18 に記載された発明は、7 位又は 9 位に保護基を有する 2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、ジアゾ化剤及びハロゲン源を作用させることを特徴とする 2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法である。

(II) 請求の範囲 12-14 に記載された発明は、塩基の存在下、2-アミノ-6-ハロゲノプリンに、アシル化剤を作用させることを特徴とする 9-アシル-2-アミノ-6-ハロゲノプリンの製造方法である。

上記 (I) の製造方法と上記 (II) の製造方法は異なる化合物を製造するものであり、また、上記各製造方法における反応も異なっている。

したがって、上記 (I) の発明と上記 (II) の発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように関連しているものとは認められない。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**